

· 论 著 ·

乳腺癌组织中 COX-2 与 MMP-2 的表达及其意义*

王秀清,刘惠民,郭梅艳,沈香荣,王立,李晓瑾,范杰,刘卫欣,席丰
(河北工程大学附属医院病理科,河北邯郸 056002)

摘要:目的 探讨环氧合酶-2(COX-2)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)在乳腺浸润性癌中的表达情况及它们之间的相互关系。方法 采用免疫组化 SP 法检测 100 例乳腺癌及 40 例正常乳腺组织中 COX-2、MMP-2 的表达情况。结果 COX-2 蛋白在正常乳腺组织及乳腺癌中的阳性表达率分别为 7.5%(3/40)、83.0%(83/100),而且 COX-2 在淋巴结转移组中的阳性表达率 [90.0%(54/60)] 明显高于无淋巴结转移组 ($P<0.05$)。MMP-2 蛋白在正常乳腺组织及乳腺癌中的阳性表达率分别为 0(0/40)、94.0%(94/100),而且 MMP-2 在淋巴结转移组中的阳性表达率 [98.3%(59/60)] 明显高于无淋巴结转移组 [87.5%(35/40)] ($P<0.05$)。COX-2 和 MMP-2 表达呈正相关关系 ($r=0.334, P<0.05$)。结论 检测 COX-2、MMP-2 表达将有助于判断乳腺癌的转移潜能及预后。

关键词: 氧合酶类;基质金属蛋白酶 2;乳腺肿瘤

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.23.001

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)23-2289-02

The expression and correlation between Cox-2 and MMP-2 in breast carcinoma*

Wang Xiuqing, LIU Huimin, Guo Meiyang, Shen Xiangrong, Wang Li, Li Xiaocui, Fan Jie, Liu Weixin, Xi Feng

(Department of Pathology, the Hospital of Hebei Engineering University Medical College, Handan, Hebei 056002, China)

Abstract: Objective To detect the expression of Cox-2 and MMP-2 in invasive breast carcinoma, and explore their correlation.

Methods The expression of Cox-2 and MMP-2 were studied in 100 cases of invasive breast carcinoma by SP immunohistochemistry. **Results** The positive expression of Cox-2 protein in normal breast tissue and breast carcinoma were 7.5%(3/40) and 83.0%(83/100) respectively, and the positive rate of Cox-2 in the lymph node metastasis (54/60) was significantly higher than those without lymph node metastasis ($P<0.05$). The positive expression of MMP-2 protein in normal breast tissue and breast carcinoma were 0(0/40) and 94.0%(94/100) respectively, and the positive rate of MMP-2 in the lymph node metastasis (59/60) was significantly higher than those without lymph node metastasis ($P<0.05$). Positive correlation could be found between the expression of Cox-2 and that of MMP-2 as well ($r=0.334, P<0.01$). **Conclusion** Cox-2 and MMP-2 protein are highly expressed in breast carcinoma, and are all related with lymph node metastasis. These proteins are indicators of metastasis and predictors for prognosis of breast carcinoma.

Key words: oxygenases; matrix metalloproteinase 2; breast neoplasms

环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)是花生四烯酸合成前列腺素的限速酶,研究显示其在多种肿瘤组织中过度表达,与肿瘤的发生和发展密切相关^[1-2]。基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)是基质金属蛋白酶家族中重要成员,与肿瘤的侵袭、转移有密切的联系^[2]。联合检测二者在乳腺癌中表达以及对其相互关系的研究,国内尚未见报道。本研究应用免疫组化方法检测乳腺癌组织中 COX-2 和 MMP-2 蛋白的表达情况,并探讨两者间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取河北工程大学附属医院病理科 2006 年 1 月至 2009 年 12 月间确诊的 100 例原发性乳腺导管浸润癌手术切除的存档石蜡包埋组织。患者均为女性,年龄 32~69 岁,平均 47.8 岁,术前未行放、化疗淋巴结转移 60 例,无淋巴结转移 40 例。按照李树玲主编《乳腺肿瘤学》的诊断标准^[3],复查所有病例全部切片。另取 40 例正常乳腺组织作为对照。

1.2 试剂与方法 鼠抗人 COX-2 单克隆抗体、鼠抗人 MMP-2 单克隆抗体及相应二抗试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。采用免疫组织化学 SP 法对全部病例及正常乳腺组织进行免疫组化染色,实验步骤严格按照试剂盒说明书操作:将 4 μm 厚的切片常规脱蜡至水,滴加一抗,2 种一抗稀释

度均为 1:100,3,3'-二氨基联苯胺(3,3'-diaminobenzidine, DAB)显色,复染,封片。同时以磷酸盐缓冲液替代一抗作为阴性对照。

1.3 结果判定 COX-2 蛋白阳性表达主要定位于细胞膜;MMP-2 蛋白阳性表达主要定位于细胞浆,根据染色强度和阳性细胞百分比进行半定量的综合计分,即随机选取 5 个高倍镜视野计数阳性细胞百分比的平均数,无阳性的细胞数计 0 分,≤25%计 1 分, >25%~50%计 2 分, >50%~75%计 3 分, >75%计 4 分;着色强度以多数阳性细胞呈现的染色计分,无着色计 0 分,淡黄色计 1 分,棕黄色计 2 分,棕褐色计 3 分;将阳性细胞百分比和着色强度两者的计分相加,0~2 分为阴性(-),≥3 分为阳性(+).

1.4 统计学处理 应用 SPSS15.0 统计学软件进行统计学分析,采用 χ^2 检验、Fisher 确切概率法及 Spearman 等级秩合检验进行统计学处理, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 COX-2 表达 COX-2 蛋白阳性反应定位于细胞膜,为棕黄色颗粒(插图 1)。COX-2 蛋白在正常乳腺组织和乳腺癌组织中的阳性表达率分别为 7.5%(3/40)和 83.0%(83/100) ($P=0.000$,表 1),而且 COX-2 在淋巴结转移组中的阳性表达

* 基金项目:邯郸市科技局重点资助项目(0923108059)。

率为 90.0% (54/60), 明显高于无淋巴结转移组的 72.5% (29/40) ($P=0.022$, 表 2)。

2.2 MMP-2 表达 MMP-2 蛋白阳性反应主要定位于细胞浆和细胞膜, 为棕黄色颗粒(插图 2)。MMP-2 蛋白在正常乳腺组织和乳腺癌组织中的阳性表达率分别为 0(0/40) 和 94.0% (94/100) ($P=0.021$, 表 1), 而且 MMP-2 在淋巴结转移组中的阳性表达率 [98.3% (59/60)] 明显高于无淋巴结转移组 [87.5% (35/40)] ($P=0.025$, 表 2)。

表 1 COX-2 和 MMP-2 蛋白在正常乳腺组织和乳腺癌组织中的表达 [n (%)]

| 组别 | n | COX-2 | | MMP-2 | |
|-------|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | - | + | - | + |
| 正常乳腺组 | 40 | 37(92.5) | 3(7.5) | 40(100.0) | 0(0) |
| 乳腺癌组 | 100 | 17(17.0)* | 83(83.0)* | 6(6.0)* | 94(94.0)* |

*: $P<0.05$, 与正常乳腺组比较。

表 2 乳腺癌组中 COX-2 和 MMP-2 的表达与淋巴结转移的关系

| 淋巴结转移情况 | n | COX-2 | | MMP-2 | |
|---------|-----|-------|-----|-------|-----|
| | | - | + | - | + |
| 无 | 40 | 11 | 29* | 5 | 35* |
| 有 | 60 | 6 | 54* | 1 | 59* |

*: $P<0.05$, 与无淋巴结转移组比较。

2.3 COX-2 和 MMP-2 表达的关系 COX-2 和 MMP-2 的表达存在正相关关系 ($r=0.334$, $P<0.05$, 表 3)。

表 3 乳腺癌组织中 COX-2 和 MMP-2 表达的关系

| COX-2 | MMP-2 | |
|-------|-------|----|
| | - | + |
| - | 4 | 13 |
| + | 2 | 81 |

$r=0.334$, $P<0.05$ 。

3 讨论

COX-2 是一种可诱导型酶, 在正常状态下, 它在大多数组织中不表达, 但在癌基因、生长因子等作用下可迅速诱导性表达。有研究发现^[4-6], COX-2 在乳腺癌中表达上调, 并且与肿瘤的侵袭转移有关。本实验结果显示 COX-2 在乳腺癌中高表达, 而且有淋巴结转移的乳腺浸润癌组织中 COX-2 蛋白表达水平明显高于无淋巴结转移的乳腺癌组织。这说明 COX-2 的过表达可能参与了乳腺癌转移, 提示 COX-2 蛋白表达增强有利于乳腺癌细胞发生淋巴道转移, 是乳腺癌变及浸润转移的一个重要因素^[7-9]。

MMP-2 作为 MMPs 家族中重要成员, 不仅能降解细胞间基质, 还能降解基质胶原, 是肿瘤浸润转移的生化基础^[10]。本组病例中正常乳腺组织的细胞均未表达 MMP-2, 而乳腺癌细胞内 MMP-2 高表达, 并且 MMP-2 在伴淋巴转移的乳腺癌组织中的表达比无淋巴转移的病例明显增加, 差异有统计学意义, 提示 MMP-2 在降解细胞外基质及基底膜的同时, 也促进了肿瘤细胞沿着缺失的基底膜向周围组织浸润, 这样就增强了肿瘤细胞迁移, 最终导致肿瘤的侵袭和转移, 这说明 MMP-2 与乳腺癌组织的基质浸润及淋巴结转移密切相关^[11-12]。

从 COX-2 和 MMP-2 蛋白的表达发现, COX-2 与 MMP-2 的表达在乳腺癌组织中同时出现表达上调, 具有显著的相关

性, 并且均与淋巴道转移有关。这与文献报道结果一致^[13-15]。由此推测 COX-2 是通过诱导产生降解细胞外基质的 MMP-2 表达上调, 为肿瘤细胞侵袭转移开辟道路, 从而促进了乳腺癌的侵袭和淋巴结转移。本实验提示 COX-2 和 MMP-2 蛋白可能作为判断乳腺癌淋巴道转移能力的生物学指标, 在临床上为乳腺癌的治疗提供新依据。

参考文献:

- [1] 张君红, 林瑶光, 韦敏怡, 等. 血管内皮生长因子受体-1 和 COX-2 在胃癌中的表达及临床意义[J]. 重庆医学, 2010, 39(8): 919-929.
- [2] Nakopoulou L, Tsirmpa I, Alexandrou P, et al. MMP-2 protein in invasive breast cancer and the impact of MMP-2/TIMP-2 phenotype on overall survival [J]. Breast Cancer Res Treat, 2003, 77(2): 145-155.
- [3] 李树玲. 乳腺肿瘤学[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2000: 337-340.
- [4] Singh B, Berry JA, Shohar A, et al. COX-2 overexpression increases motility and invasion of breast cancer cells [J]. Int J Oncol, 2005, 26(3): 1393-1399.
- [5] 邹天宁, 胡凤娣, 陈艳乳, 等. 乳腺癌组织 COX-2 和 ER β mRNA 表达及其相关性研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008, 15(10): 758-761.
- [6] 孙红艳, 伍治平, 邹天宁, 等. 乳腺癌组织 COX-2 和 VEGF-C 表达与淋巴转移的相关性研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2009, 16(1): 51-54.
- [7] 姚建国, 陈莉. 乳腺癌环氧合酶-2 表达的研究现状[J]. 国际肿瘤学杂志, 2007, 34(5): 359-361.
- [8] 方立俭, 冯媛媛, 王卫东, 等. COX-2 与 P-gp 在乳腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. 山东医药, 2010, 50(49): 13-15.
- [9] 姚建国, 陈莉, 包蕾. 环氧合酶在乳腺良恶性病变中的表达及意义[J]. 国际肿瘤学杂志, 2008, 35(7): 556-559.
- [10] Jones JL, Glynn P, Walker RA. Expression of MMP-2 and MMP-9 their inhibitors, and the activator MTI-MMP in primary breast carcinomas [J]. J Pathol, 1999, 189(2): 161-168.
- [11] 邹强, 鲍健, 吴正升, 等. 乳腺癌组织中 MMP-2、TIMP-2、TGF- β_1 、TGF- β_2 的表达及相关性分析[J]. 山东医药, 2008, 48(24): 12-14.
- [12] 范松青, 魏启幼, 李美容, 等. MMP-2、MMP-9、TIMP-1 和 TIMP-2 在乳腺癌中的表达及临床意义[J]. 诊断病理学杂志, 2003, 10(2): 99-101.
- [13] Karahan N, Guney M, Baspinar S, et al. Expression of gelatinase and cyclooxygenase-2 in endometrial carcinoma [J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2007, 28(3): 184-188.
- [14] 滕月娥, 李鹏, 潘宏, 等. 117 例乳腺癌组织中 COX-2 和 VEGF-C 表达及临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(8): 1455-1458.
- [15] 王丽辉, 王波, 李连宏, 等. 乳腺癌 VEGF、MMP-9 及 COX-2 蛋白表达及淋巴道转移和血管生成的相关性[J]. 临床与实验病理学杂志, 2008, 24(2): 154-157.